

(12) NACH DEM VERTRAG ÜBER DIE INTERNATIONALE ZUSAMMENARBEIT AUF DEM GEBIET DES
PATENTWESENS (PCT) VERÖFFENTLICHTE INTERNATIONALE ANMELDUNG

(19) Weltorganisation für geistiges Eigentum
Internationales Büro



(43) Internationales Veröffentlichungsdatum
20. Februar 2003 (20.02.2003)

PCT

(10) Internationale Veröffentlichungsnummer
WO 03/014063 A2

(51) Internationale Patentklassifikation⁷: C07C 235/06,
C07D 319/06, C07F 7/18, C07D 319/08, C07C 235/16,
231/14, 45/54

(21) Internationales Aktenzeichen: PCT/EP02/08726

(22) Internationales Anmeldedatum:
5. August 2002 (05.08.2002)

(25) Einreichungssprache: Deutsch

(26) Veröffentlichungssprache: Deutsch

(30) Angaben zur Priorität:
101 38 348.7 3. August 2001 (03.08.2001) DE

(81) Bestimmungsstaaten (*national*): AE, AG, AL, AM, AT,
AU, AZ, BA, BB, BG, BR, BY, BZ, CA, CH, CN, CO, CR,
CU, CZ, DK, DM, DZ, EC, EE, ES, FI, GB, GD, GE, GH,
GM, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KP, KR, KZ, LC,
LK, LR, LS, LT, LU, LV, MA, MD, MG, MK, MN, MW,
MX, MZ, NO, NZ, OM, PH, PL, PT, RO, RU, SD, SE, SG,
SI, SK, SL, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, UZ, VN,
YU, ZA, ZM, ZW.

(84) Bestimmungsstaaten (*regional*): ARIPO-Patent (GH,
GM, KE, LS, MW, MZ, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZM, ZW),
eurasisches Patent (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ,
TM), europäisches Patent (AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE,
DK, EE, ES, FI, FR, GB, GR, IE, IT, LU, MC, NL, PT,
SE, SK, TR), OAPI-Patent (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA,
GN, GQ, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG).

Veröffentlicht:

— ohne internationalen Recherchenbericht und erneut zu
veröffentlichen nach Erhalt des Berichts

(71) Anmelder: SCHERING AKTIENGESELLSCHAFT
[DE/DE]; Müllerstr. 178, 13353 Berlin (DE).

(72) Erfinder: WESTERMANN, Jürgen; Schwalbacher Str.
7, 12621 Berlin (DE). PETROV, Orlin; Friedrichshaller
Str. 7b, 14199 Berlin (DE). PLATZEK, Johannes; Grot-
tkauer Str. 55, 12621 Berlin (DE).

Zur Erklärung der Zweibuchstaben-Codes und der anderen
Abkürzungen wird auf die Erklärungen ("Guidance Notes on
Codes and Abbreviations") am Anfang jeder regulären Ausgabe
der PCT-Gazette verwiesen.

BEST AVAILABLE COPY



WO 03/014063 A2

(54) Title: PROTECTED 3,5-DIHYDROXY-2,2-DIMETHYL-VALEROAMIDES FOR THE SYNTHESIS OF EPOTHILONE
AND DERIVATIVES AND METHOD FOR THE PRODUCTION AND USE THEREOF

(54) Bezeichnung: GESCHÜTZTE 3,5-DIHYDROXY-2,2-DIMETHYL-VALEROAMIDE FÜR DIE SYNTHESE VON EPOT-
HILONEN UND DERIVATEN UND VERFAHREN ZUR HERSTELLUNG UND DIE VERWENDUNG

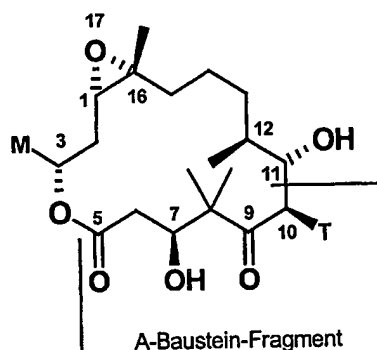
(57) Abstract: The invention relates to novel protected 3,5-dihydroxy-2,2-dimethyl-valeroamides for the synthesis of epothilones
and derivatives and to a method for the production and use of said novel compounds in the production of epothilones or epothilone
derivatives.

(57) Zusammenfassung: Die Erfindung betrifft neue geschützte 3,5-Dihydroxy-2,2-dimethyl-valeroamide für die Synthese von
Epothilonen und Derivaten und Verfahren zur Herstellung und die Verwendung der neuen Verbindungen zur Herstellung von Epot-
hilonen oder Epothilonderivaten.

Geschützte 3,5-Dihydroxy-2,2-dimethyl-valeroamide für die Synthese von Epothilonen und Derivaten und Verfahren zur Herstellung und die Verwendung

Die Erfindung betrifft den in den Patentansprüchen gekennzeichneten Gegenstand, das heißt neue Zwischenprodukte und Verfahren zu deren Herstellung und die Verwendung. Das Verfahren zur Herstellung neuer Zwischenprodukte geht von kostengünstigen Ausgangsmaterialien aus, liefert die Zwischenprodukte in hohen Enantiomerenreinheiten, in hoher chemischer Reinheit, in guten Ausbeuten und erlaubt die großtechnische Herstellung.

Die Erfindung wird bei der Synthese des Bausteins A von natürlichen und synthetisch modifizierten Epothilonen oder Derivaten verwendet. Epothilone sind 16 gliedrige Macrolidringe, die aus Kulturen des Myxobacteriums *Sorangium Cellosum* isoliert wurden und sind Vertreter einer Klasse von vielversprechenden Antitumormitteln, die als wirksam gegen eine Reihe von Krebslinien getestet wurden. Eine Übersicht zu den Synthesen ist von J. Mulzer et al. in J. Org. Chem. 2000, 65, 7456-7467 beschrieben worden.

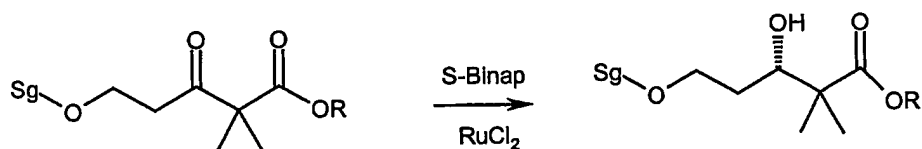


In der Literatur sind neben den natürlichen Epothilonen eine Vielzahl synthetischer Epothilonderivate beschrieben, die zum größten Teil innerhalb der Reste M und T variieren. M steht hier meistens für einen heterocyclischen Rest. Die meisten Synthesen der natürlichen Epothilone und der Synthetischen Epothilonderivate benutzen das A-Baustein-Fragment, welches die Kohlenstoffome C₅ – C₁₀ im Macrolid darstellen. Innerhalb dieses Bausteines A (s.u.) ist C₁ das C₅ im Macrolid und C₆ das C₁₀ im Macrolid, usw.

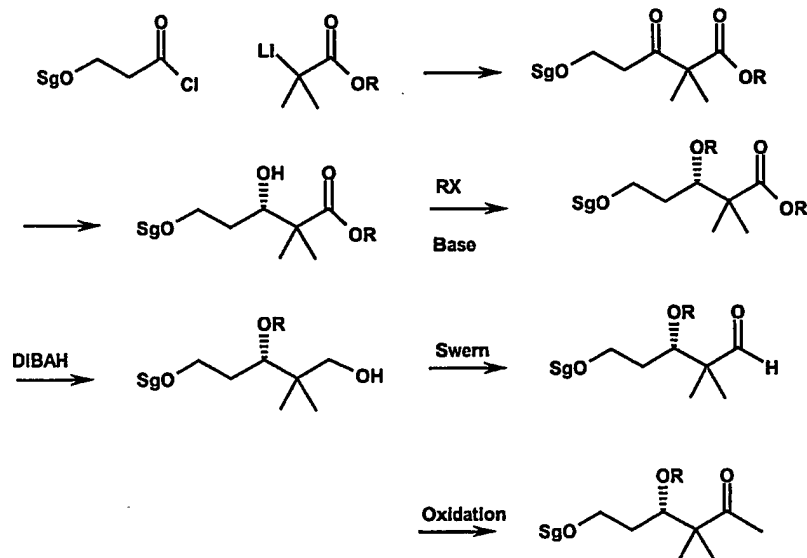


Innerhalb des Bausteins steht T für einen C1-C4 Alkyl oder Alkenyl-Rest, Sg1 und Sg2 stehen für dem Fachmann geläufige Schutzgruppen, wie z.B. die TBDMS-Gruppe.

Eine mögliche Herstellung des A-Bausteins wird beispielsweise in der WO00/58254 (University of Wisconsin) beschrieben. Darin wird eine Synthese aus β -Ketoestern offenbart, die in mehrstufigen Sequenzen in den Baustein A überführt werden können. Die Chiralität wird durch eine asymmetrische Hydrierung eines β -Ketoesters nach Noyori eingeführt :



Die Umwandlung der Estergruppe in ein Keton ist hierbei nur mittels einer mehrstufigen Sequenz realisierbar. Dabei wird nach einem Schutz der 1 und 3-Hydroxygruppe die Estergruppe (C-5 Atom) zum Alkohol reduziert, die Oxidation zum Aldehyd erfolgt, die Grignardaddition eines Alkylrestes mit einer Alkylmagnesium bzw. Alkylolithiumverbindung liefert einen sekundären Alkohol, der anschließend oxidiert wird. Um von dem Ester zum Keton zu gelangen, sind insgesamt 6 Schritte erforderlich. Die direkte Umsetzung eines Esters ist nicht selektiv, da das intermediär hergestellte Produkt weiterreagiert. Das folgende Schema zeigt den gesamten Syntheseweg :



Von B. Paniker et al. wird in Tetrahedron 2000, 56, 78-59-7868 eine weitere Methode zum Aufbau des Bausteins A beschrieben. Dort wird beschrieben, dass die Aldolreaktion mit einem chiralen Baustein eine wenig selektive Reaktion liefert. Über den Umweg eines N-Methylthioacetyl-oxazolidinons wird die Synthese des chiralen C3-Atoms in einer mehrstufigen Sequenz mit verbesserter Diastereoselektivität mittels einem Borenolat beschrieben. Zur Erzielung brauchbarer Diastereoselektivitäten ist eine Methylthiosubstitution erforderlich; der Thioether wird nach der Aldolreaktion abgespalten.

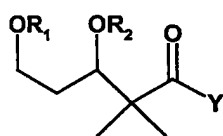
Weiter ist dem Stand der Technik (R. E. Taylor, Y. Chen, Org. Lett. (2001), 3(14), 2221-2224) eine Sequenz zu entnehmen, bei der ein Phenylester verwendet wird. Die dabei erzielte Ausbeute wird mit 77 % angegeben. In dem von A. Fürstner in Chem. Comm. 2001, 1057-1059 beschriebenen Beispiel werden 67 % Ausbeute erreicht. Diese Ausbeuten der Methoden aus dem Stand der Technik sind deutlich niedriger als diese der vorliegenden Erfindung.

In J. Org. Chem. 2000, 65, 7456-7467 wird weiter eine asymmetrische Synthese eines β -Ketoesters beschrieben, wobei eine Variante in asymmetrischer Form als Aldolreaktion durchgeführt wird. Als Katalysator wird bei dieser Methode D-Ts-Valin verwendet, das sich aus der teuren Aminosäure D-Valin herstellen lässt. Diese Methode liefert einen ee-Wert von 90%. Als weiteres Beispiel dazu wird von R. E. Taylor, Y. Chen, Org. Lett. (2001), 3(14),

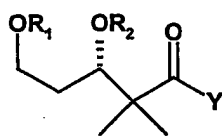
2221-2224 eine asymmetrische Aldolreaktion beschrieben, bei der die Ausbeute 71% beträgt.

Eine weitere Methode zur Herstellung eines doppelt TBDMS-geschützten A-Baustein-Ethylketons wird schließlich von Nicolaou in Chem. Eur. J. 2000, 6, 2783-2800 beschrieben.

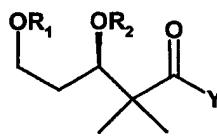
Die vorliegende Erfindung beinhaltet die Aufgabe ein universell einsetzbares Ausgangs-Intermediat der allgemeinen Formel I sowie der optisch reinen Antipoden der allgemeinen Formeln Ia, Ib herstellen zu können.



(I)



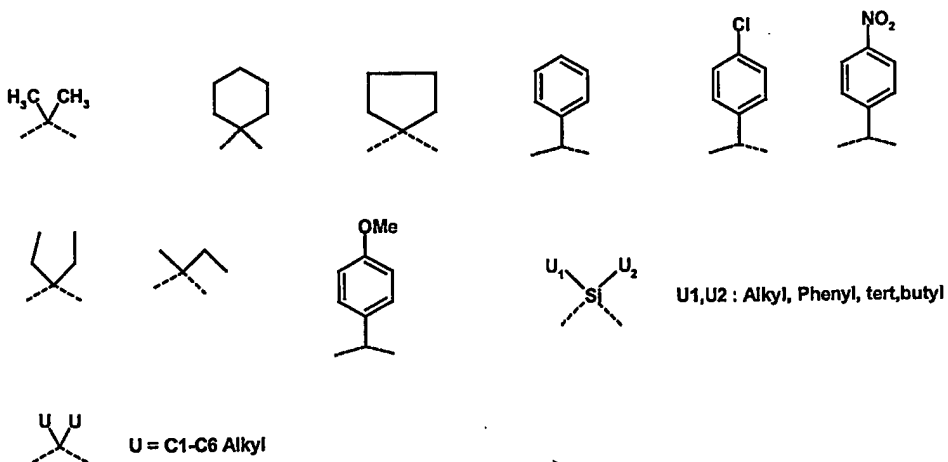
(Ia)



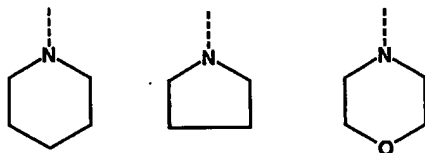
(Ib)

worin R1, R2 gleich oder verschieden sein können und unabhängig voneinander für eine dem Fachmann geläufige Alkoholschutzgruppe, beispielsweise Benzyl, 4-Methoxybenzyl, 3,4-Dimethoxybenzyl, THP, TBDMS, TMS, TES, TIP, TBDPS, MEM, MOM, Allyl, Trityl,

oder im Falle wenn R1 und R2 verbrückt sind und für eine Ketalschutzgruppe wie z.B.



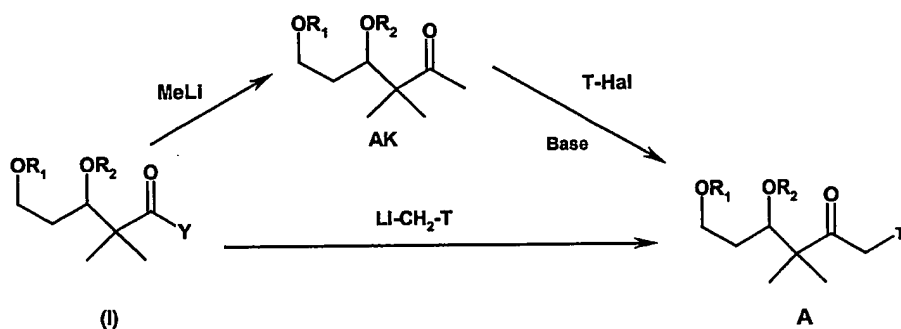
Y für eine Gruppe -NA₁A₂, wobei A₁ und A₂ unabhängig für die Reste C₁-C₆-Alkyl, wie Methyl, Ethyl, Propyl, oder Aryl oder Aralkyl stehen, wie Phenyl, Benzyl, OH, OMe, O-Benzyl oder für einen Rest



stehen,

um A-Baustein-Fragmente für Epothilon-Totalsynthesen herzustellen.

Hierzu setzt man Verbindungen der allgemeinen Formel I wie nachfolgend beschrieben um :



Die Umsetzungen von Verbindungen der allgemeinen Formel I, sowie deren Antipoden Ia, Ib zu den Ketonen AK erfolgen mit Methylolithium oder Methylgrignard-Verbindungen nach dem Fachmann bekannten Standardverfahren; die wässrige Aufarbeitung liefert dann das Keton. Die anschließende Alkylierung mit einem Alkyl oder Alkenyl-Halogenid der Formel T-Hal (Hal = Cl, Br, J, oder Tosylat, Mesylat, Triflat etc.) unter Zusatz einer Base liefert die A-Bausteinfragmente.

Man kann aber auch direkt zu A gelangen, indem man die Amide der allgemeinen Formel I direkt mit metallorganischen Verbindungen, wie z.B. der Lithium-Verbindung Li-CH₂-T umsetzt und anschließend wässrig aufarbeitet.

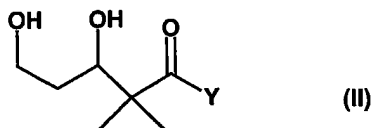
Die oben beschriebenen Umsetzungen laufen in der Regel glatt und liefern die A-Bausteine in hohen Ausbeuten.

Es bestand daher ein Bedarf nach einem großtechnischen Verfahren, das es erlaubt, ein universell einsetzbares Intermediate für die Herstellung des A-Bausteins bei der Epothilon-Totalsynthese bereitzustellen.

Neben den hohen Ausbeuten bei der Überführung in die A-Bausteine ist die relativ leichte Zugänglichkeit der Verbindungen der allgemeinen Formel I aus relativ billigen Ausgangsmaterialien hervorzuheben. Darüber hinaus sind die erfindungsgemäßen Verbindungen im Gegensatz zu den literaturbekannten Estern und Ketonen lagerstabil und sind zum größten Teil kristalline Feststoffe und lassen sich durch Kristallisation reinigen. Auf diese Weise lassen sich hohe chemische und optische Ausbeuten (e.e. > 98 %) erzielen.

Variante I (allgemeiner Zugang über Aldolreaktionen)

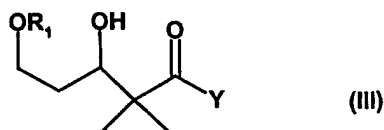
a) In dem Fall, wo R1 und R2 für eine Ketal-Schutzgruppe stehen oder R1 = R2 ist, lassen sich Verbindungen der allgemeinen Formel I aus Verbindungen der allgemeinen Formel II



wobei Y die oben genannte Bedeutung hat, nach den dem Fachmann bekannten Methoden zur Schutzgruppenchemie herstellen, so ist beispielsweise deren Herstellung und Abspaltung bei P.J. Kocienski in „Protecting Groups“, Georg Thieme Verlag Stuttgart, New York 1994 beschrieben, sowie in Houben Weyl, 4th. Ed. Vol VI/1b p. 737, Thieme Stuttgart 1984

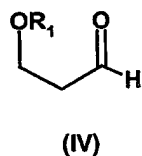
b) Im Falle, dass R1 und R2 keine Ketal-Schutzgruppe darstellen aber dennoch gleich oder verschieden sein können, kann die Herstellung von Verbindungen der allgemeinen Formel I direkt aus Verbindungen der allgemeinen Formel III erfolgen, indem man die Schutzgruppe R2 nach literaturbekannten Methoden einführt. (J. Mulzer et al., J. Org. Chem. 2000, 65, 7456 – 7467).

Verbindungen der allgemeinen Formel II lassen sich aus Verbindungen der allgemeinen Formel III

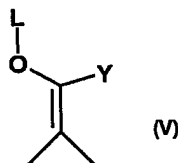


worin Y für die oben angegebene Bedeutung und R1 für eine Schutzgruppe in der oben angegebenen Bedeutung steht, durch Abspaltung der Schutzgruppe R1 nach dem dem Fachmann bekannten Verfahren der Schutzgruppen-Abspaltung von Alkoholen herstellen (P.J. Kocienski in „Protecting Groups“, Georg Thieme Verlag Stuttgart, New York 1994/ Houben Weyl, 4th. Ed. Vol VI/1b p. 737, Thieme Stuttgart 1984)

Verbindungen der allgemeinen Formel III lassen sich aus Verbindungen der allgemeinen Formel IV



durch Umsetzung der Verbindungen der allgemeinen Formel V



in der Y und R1 in der oben angegebenen Bedeutung und L für eine Silylschutzgruppe, wie z.B. TBDMS, TMS, TES, TIP, TBDPS steht, in an sich dem Fachmann bekannter Weise durch die Techniken der Aldolkondensation herstellen. (C.H. Heathcock in Modern Synthesis Methods, 1992 (Hrsg. R. Scheffold, VHCA Basel 1992, S 1 – 102).

Die Herstellung von Verbindungen der allgemeinen Formel IV sind aber dem Fachmann bekannt:

R1 : THP in JOC, 1984, 49, 2301-2309

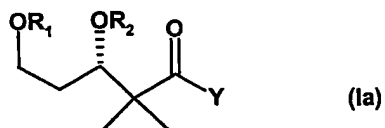
R1 : Benzyl in J. Chem. Soc. Perk. Trans 1, 2000, 2429-2454.

R1 : TBDMS in JOC , 2000, 65, 7456-7467

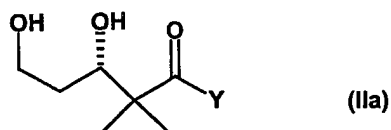
Die Herstellung von Verbindungen der allgemeinen Formel V ist neu und ist in den Beispielen beschrieben.

Variante II (Herstellung optisch aktiver Zwischenprodukte der allgemeinen Formel Ia)

Zur Herstellung von optisch aktiven Verbindungen der allgemeinen Formel Ia

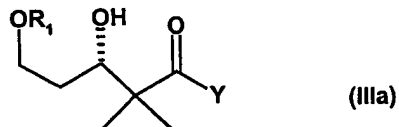


wird in analoger Weise wie unter Variante I beschrieben verfahren. Ausgehend von der optisch aktiven Zwischenstufe der allgemeinen Formel IIa und IIIa



werden Verbindungen der allgemeinen Formel Ia hergestellt

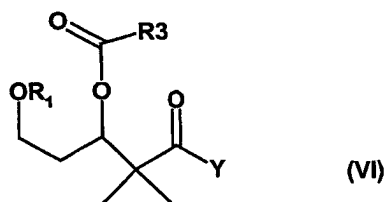
Verbindungen der allgemeinen Formel IIa werden in analoger Weise aus der optisch aktiven Vorstufe der allgemeinen Formel IIIa



hergestellt.

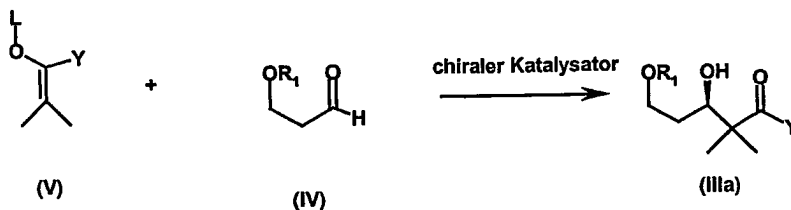
Optisch aktive Verbindungen der allgemeinen Formel IIIa sind wie folgt zugänglich :

1. Trennung der racemischen Verbindung der allgemeinen Formel III an chiraler Phase (Lit. G. Roussel, P. Pirs, Chirabase, Pure and Applied Chemistry, 1993, 65, 235-244), vor allem durch SMB-Technik: (A. Seidel-Morgenstern et al., Chromat. A 1998, 827/2, 175 – 191.)
2. Indem man ausgehend vom racemischen Alkohol der allgemeinen Formel III Ester der allgemeinen Formel VI



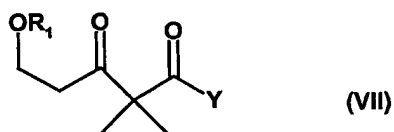
worin R3 für eine C1-C6 Alkylgruppe oder eine Allyl-, -Phenyl-, oder Benzylgruppe steht, nach dem Fachmann bekannten Verfahren der Veresterung herstellt, und diese durch enzymatisch bzw. mikrobiologische Methoden enantioselektiv verseift. Der entstehende Alkohol unterscheidet sich in seinem Rf-Wert deutlich vom eingesetzten Ester, so dass beide bequem voneinander getrennt werden können, z.B. durch Säulenchromatographie.

3. Durch eine mit chiralen Katalysatoren vermittelte Aldolkondensation, indem man Verbindungen der allgemeinen Formel IV und V unter Verwendung von katalytischer, bzw. stöchiometrischer Menge eines chiralen Aldolkatalysators umsetzt:



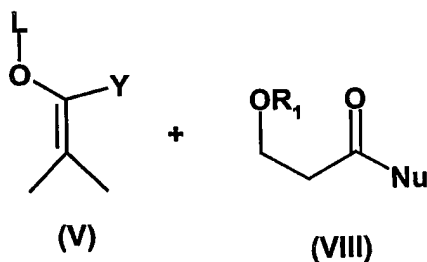
Literatur : siehe z.B. J. Org. Chem. 2000, 65, 7456-7467.

4. Indem man eine chirale Reduktion des Ketons der allgemeine Formel VII



nach dem Fachmann bekannten Methoden durchführt. Lit.: Noyori et al., J. Am.Chem. Soc. 1987, 109, 5850; Noyori et al., J. Am. Chem. Soc. 1988, 110, 629, R.C. Larock in „Comprehensive Organic Transformations“, VCH Publishers New York 1989, ISBN 0-89573-710-8, Seite 540 —548.

Verbindungen der allgemeinen Formel VII, mit R1 und Y in der oben angegebenen Bedeutung lassen sich durch Umsetzung von Verbindungen der allgemeine Formel V mit Verbindungen der allgemeinen Formel VIII erhalten



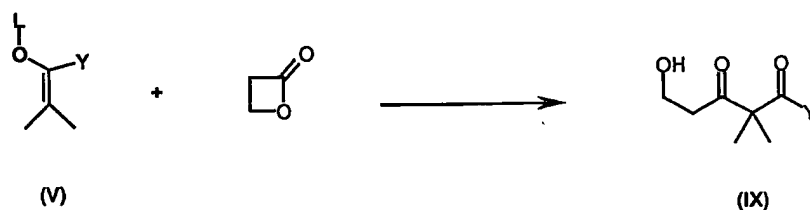
worin Nu für eine Fluchtgruppe wie Cl, Br, Imidazol, -OPh, -O-C6H4NO2, -O-C1-C4 Alkyl etc. steht.

Die Umsetzung erfolgt in an sich dem Fachmann bekannter Weise . Lit.: Ann. 1962, 655, 90, R.C. Larock in „Comprehensive Organic Transformations“, VCH Publishers New York 1989, ISBN 0-89573-710-8, Seite 685 – 702.

Die Herstellung von Verbindungen der allgemeinen Formel VIII ist in der Literatur beschrieben : J.Med.Chem 1999, 706-721.

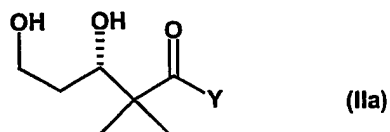
In einigen Fällen hat es sich als günstig erwiesen, wenn man Verbindungen der allgemeinen Formel VII durch Oxidation aus den racemischen Alkoholen der allgemeinen Formel II nach den dem Fachmann bekannten Methoden der Oxidation herstellt (z.B. Swern-Oxidation, PDC, PCC, etc.)

In einigen Fällen hat es sich als günstig erwiesen, wenn man Verbindungen der allgemeinen Formel V mit Propiolacton zu Verbindungen der allgemeinen Formel IX umsetzt.



Verbindungen der allgemeinen Formel IX können sehr leicht durch Einführung von Schutzgruppen nach den dem Fachmann bekannten Methoden in Verbindungen der allgemeinen Formel VII überführt werden (siehe : P.J. Kocienski in „Protecting Groups“, Georg Thieme Verlag Stuttgart, New York 1994 beschrieben, sowie in Houben Weyl, 4th. Ed. Vol VI/1b p. 737, Thieme Stuttgart 1984).

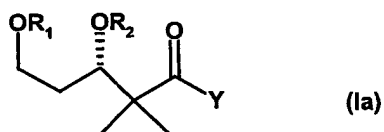
Man kann aber jedoch auch, ausgehend von Verbindungen der allgemeinen Formel IX zu Verbindungen der allgemeinen Formel IIa



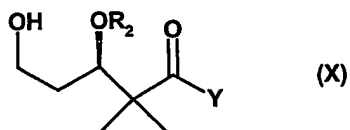
gelangen, indem man die Ketogruppe mit chemischen oder mikrobiologischen Methoden chiral reduziert (z.B. nach : J. Org. Chem. 1985, 50, 127 / J.Chem. Soc., Chem. Commum. 1987, 1368

Variante III

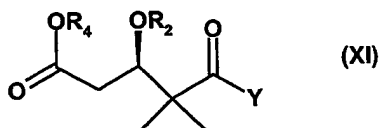
Verbindungen der allgemeinen Formel Ia



können auch durch Einführung von Schutzgruppen nach literaturbekannten Methoden zur Einführung von Alkoholschutzgruppen aus den Verbindungen allgemeinen Formel X

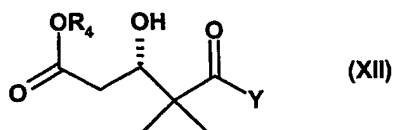


hergestellt werden (siehe oben angeführte Literatur zu Einführung von Schutzgruppen).
Verbindungen der allgemeinen Formel X können aus Verbindungen der allgemeinen Formel XI,



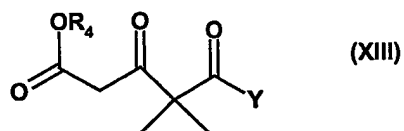
worin R₄ für eine Methyl, Ethyl, Benzylgruppe steht,
durch Esterreduktion nach dem Fachmann bekannten Methoden hergestellt werden. Lit.: R. C. Larock in „Comprehensive Organic Transformations“, VCH Publishers New York 1989, ISBN 0-89573-710-8, Seite 549-551).

Verbindungen der allgemeinen Formel XI können aus Verbindungen der allgemeinen Formel XII



worin R₄ für eine C₁-C₆ Alkyl, Methyl, Ethyl, tert. Butyl, Phenyl oder Benzylgruppe steht, durch Einführung der Schutzgruppe R₂ nach dem Fachmann bekannten Methoden hergestellt werden (siehe oben).

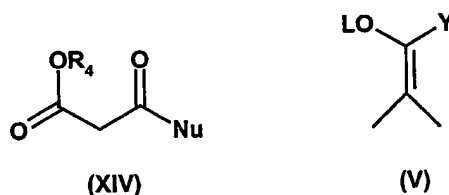
Verbindungen der allgemein Formel XII lassen sich aus β -Ketoestern der allgemeinen



Formel XIII

durch Methoden der chiralen Reduktion, (chemisch oder Enzymatisch) erhalten. Lit.: Chemie in unserer Zeit, 1996, 30, 201 – 213, R. C. Larock in „Comprehensive Organic Transformations“, VCH Publishers New York 1989, ISBN 0-89573-710-8, Seite 540-547).

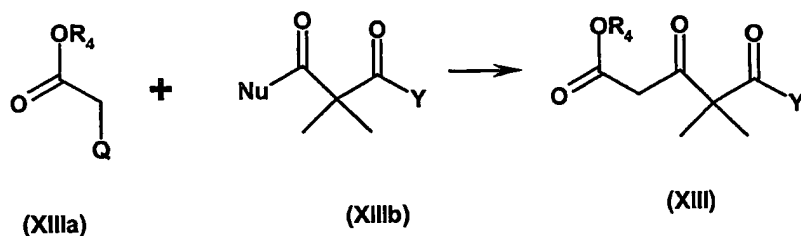
Verbindungen der allgemeinen Formel XIII werden durch Umsetzung aus Verbindungen der allgemeinen Formel XIV mit Verbindungen der allgemeinen Formel V erhalten



Verbindungen der allgemeinen Formel XIV sind literaturbekannt :

Verbindungen der allgemeinen Formel V sind neu, Herstellung siehe oben und die Beispiele,

oder können auch aus der Umsetzung von Verbindungen der allgemeinen Formel XIIIa und XIII b erhalten werden

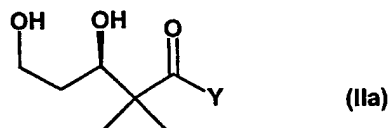


Hierbei steht Nu in der Bedeutung der bereits oben erwähnten Fluchtgruppe, Q steht für ein Wasserstoffatom oder eine COOH-Gruppe. Falls Q ein Wasserstoffatom ist, wird XIIIa mit einer organischen Base wie z.B. LDA deprotoniert und anschließend mit dem aktivierten Säurederivat nach den dem Fachmann geläufigen Methoden umgesetzt. Im Falle von Q gleich COOH wird mit den Methoden der Malonsäure-Halbesther Kondensation verfahren, wie z.B. in J. Am. Chem. Soc. 1999, 121, 7050-7062, Synth. Commun. 1997, 27, 3227-3234 beschrieben.

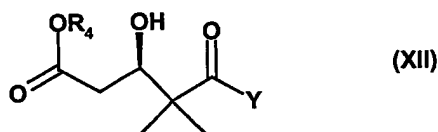
Verbindungen der allgemeinen Formel XIIIa sind käuflich erhältlich (z.B. Aldrich).

Verbindungen der allgemeinen Formel XIIIb werden wie in R. C. Larock in „Comprehensive Organic Transformations“, VCH Publishers New York 1989, ISBN 0-89573-710-8, Seite 963-964) beschrieben hergestellt.

In einigen Fällen hat es sich als günstig erwiesen, die Diole der allgemeinen Formel IIa

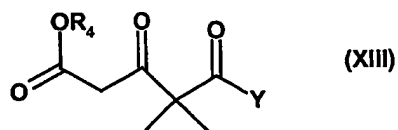


direkt aus den Verbindungen der allgemeinen Formel XII



durch Reduktion der Estergruppe, nach den oben genannten Verfahren durchzuführen.

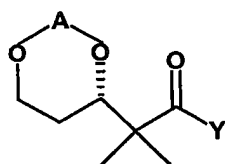
Zur Herstellung von racemischen Diol der allgemeinen Formel II kann auch ausgehend von β -Ketoestern der allgemeinen Formel XIII



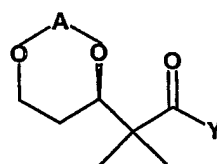
nach den üblichen Methoden zur Reduktion von Estern und Ketonen ausgegangen werden.

Variante IV

Es hat sich als günstig erwiesen, dass man zur Herstellung der optisch aktiven Diole der allgemeinen Formel IIa eine chromatographische Trennung oder Kristallisation der diastereomeren Ketale der allgemeinen Formeln XIVa und XIVb,



(XIVa)

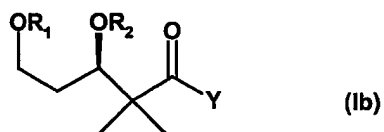


(XIVb)

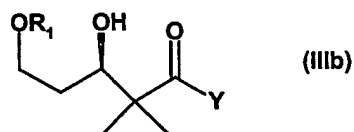
worin A für den Rest eines optisch aktiven Ketons, wie z.B. (-) Menthon, (-) Kampfer etc. steht, vornimmt, und anschließend die Ketalgruppe nach den dem Fachmann bekannten Methoden der Schutzgruppenchemie abspaltet.

Die Herstellung von diastereomeren 1,3 Diol-Ketalen der allgemeinen Formel XIVa und XIVb erfolgt aus dem racemischen Diol der allgemeinen Form II durch Umsetzung mit chiralen Ketonen nach literaturbekannten Verfahren. Lit.: T. Harada, et al. J. Org. Chem. 1992, 57, 1412 – 1421.

Natürlich können auch unter Verwendung spiegelbildlicher Katalysatoren, bzw. anderer Enzymsysteme die entsprechenden enantiomeren Verbindungen der allgemeinen Formel Ib hergestellt werden



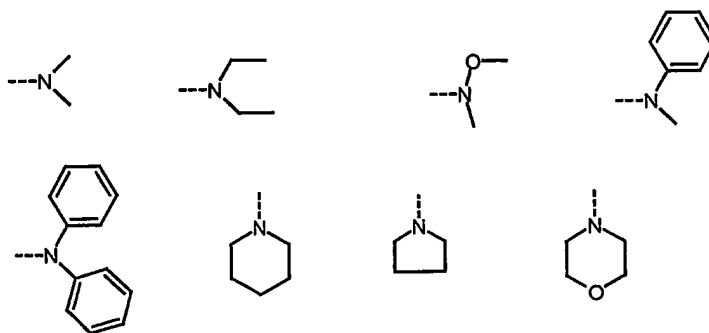
Es besteht ebenfalls die Möglichkeit bei Zwischen-Stufen der allgemeinen Formel IIIb



durch Inversion der Hydroxylgruppe (z.B.) nach Mitsunobu (Lit. : O. Mitsunobu, Synthesis 1981, 1 – 28) zu den entsprechenden Enantiomeren zu gelangen.

Von denen in der Synthese verwendeten Schutzgruppen R1 und R2 sind besonders die Benzylgruppe, die TBDMS-Gruppe bevorzugt. Im Falle , dass R1, R2 für eine Ketalschutzgruppe steht, ist besonders $-(C(CH_3)_2)-$ bevorzugt.

Die Gruppe Y kann bevorzugt für die Reste :

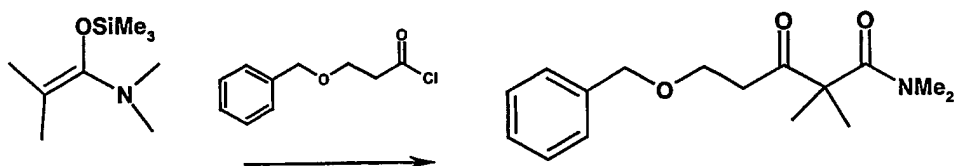


stehen, besonders bevorzugt ist aber die Dimethylaminogruppe.

Von den hier verschiedenen Varianten der Herstellung sind besonders die folgenden Teil-Sequenzen zum Aufbau der achiralen Vorstufen bevorzugt :

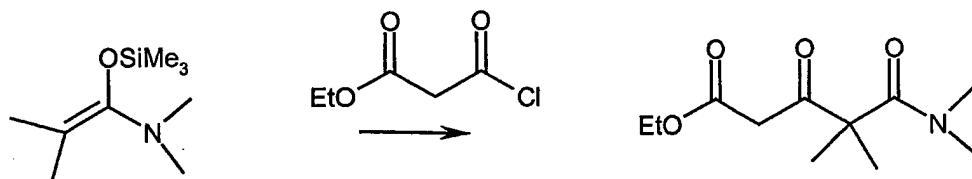
1. Herstellung von Verbindungen der allgemeinen Formel VII mit aus Zwischenstufen der allgemeinen Formel V und VIII

L in der Bedeutung TMS, R1 = Benzyl, Nu = Cl, Y = Dimethylamino



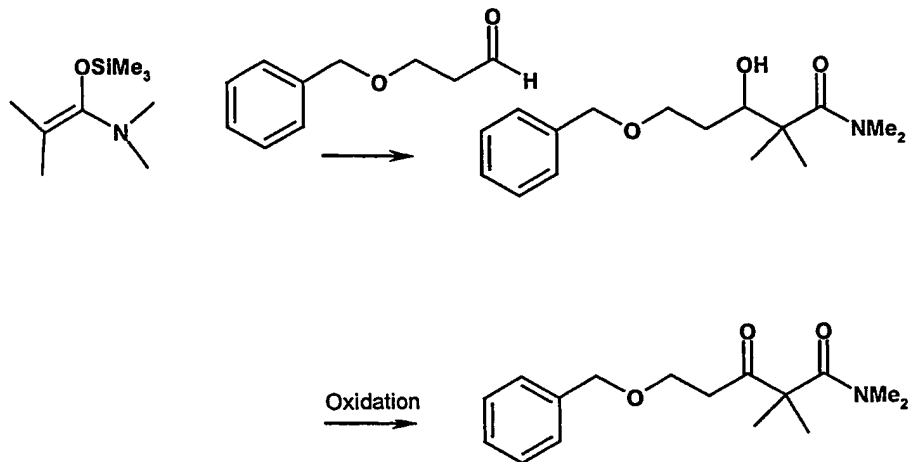
2. Herstellung von Verbindungen der allgemeinen Formel XIII aus Verbindungen der allgemeinen Formel V und XIV

L in der Bedeutung TMS, R4 = Ethyl, Nu = Cl, Y = Dimethylamino

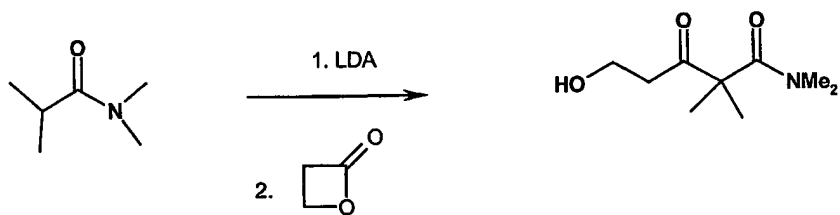


3. Herstellung von Verbindungen der allgemeinen Formel VII durch Aldolkondensation und nachfolgender Oxidation

L in der Bedeutung TMS, R1 = Benzyl, Nu = Cl, Y = Dimethylamino

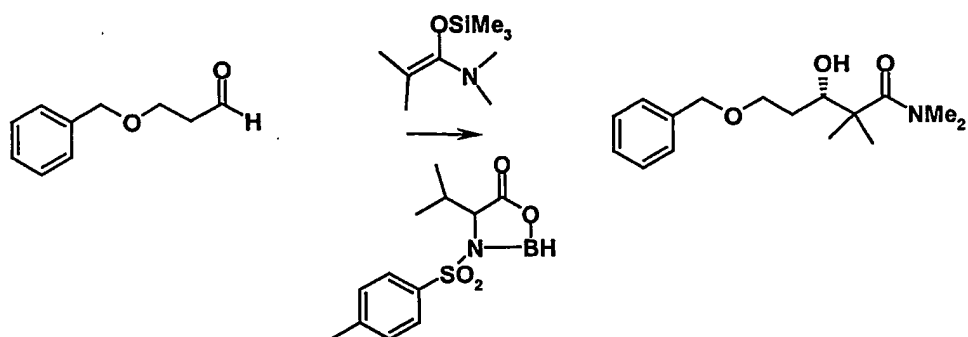


4. Herstellung von Verbindungen der allgemeinen Formel IX (mit Y = Dimethylamono)

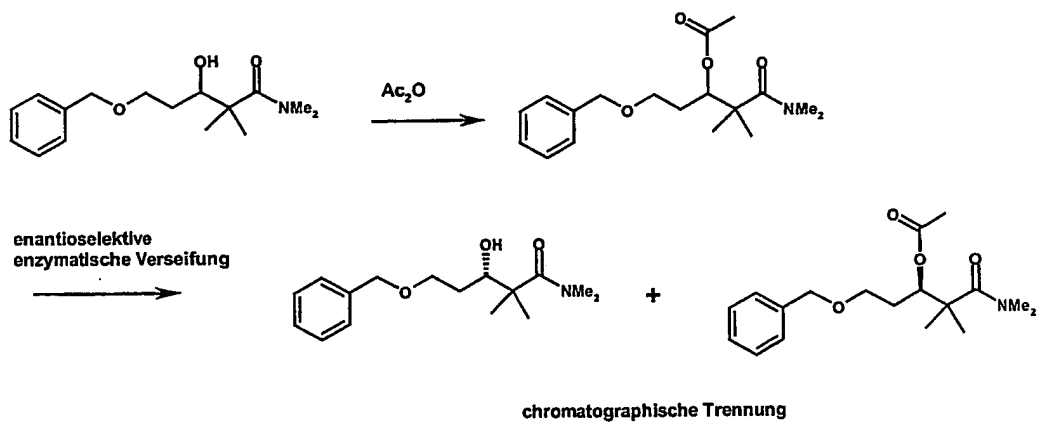


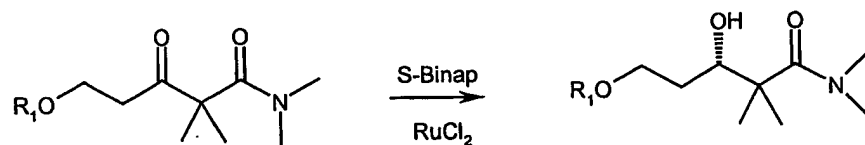
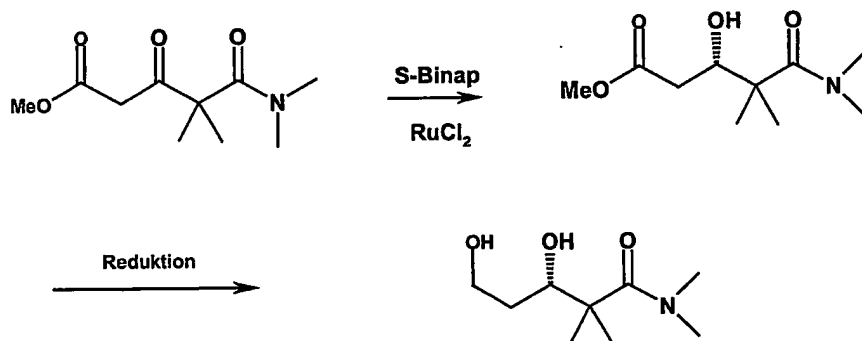
Zur Herstellung chiraler Vorstufen sind besonders die nachfolgend angegebenen Teilschritte bevorzugt :

1. Chirale Aldolkondensation mit chiralem Katalysator



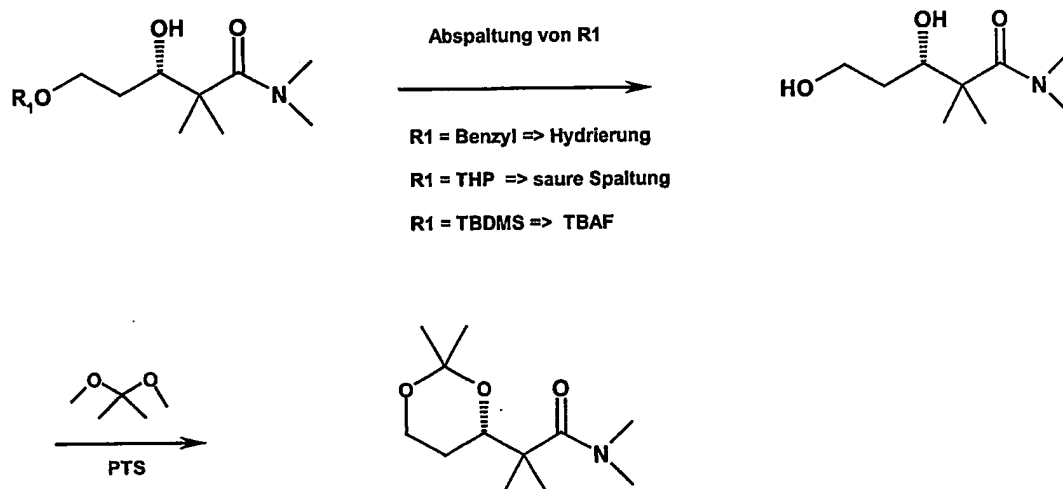
2. Enantioselective Verseifung von einem Acetat mit Hilfe eines Enzyms



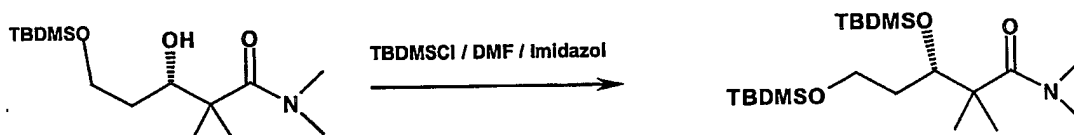
3. Chirale Reduktion eines β -Ketoamids (Noyori-Typ)4. Chirale Reduktion des β -Ketoesters mit nachfolgender Reduktion

Die Herstellung der erfindungsgemäßen Verbindungen erfolgt bevorzugt auf nachfolgend beschriebenen Sequenzen

1. Herstellung der Aceton-Ketale



2. Herstellung der Di-TBDMS geschützten Verbindung



Die Herstellung der erfindungsgemäßen Verbindungen und Verfahren soll nachfolgend an Ausführungsbeispielen näher erläutert werden.

Beispiel 1a

1-Dimethylamino-2-methyl-1-trimethylsilyl-propen

Zu 0,43 mol Diisopropylamin in 300 ml THF werden unter Inertgas 294 ml (0,45 ml) Butyllithium bei - 35°C zugetropft. Anschließend werden 50 g (0,434 mol) N,N-Dimethyl-2-methylpropinsäureamid bei 0°C zugetropft und 30 min. bei dieser

Temperatur gerührt. Anschließend werden 60,3 ml (0,47 mol) Trimethylsilylchlorid bei - 35°C zugegeben und 2 h nachgerührt. Das Lösungsmittel wird am Rotationsverdampfer abdestilliert. Der Rückstand wird im Vakuum bei 65 - 69°C / 30 mbar destilliert.

$^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, CDCl_3 , 25°C, TMS), δ = 0.2 (s, 9H), 1.53 (s, 3H), 1.63 (s, 3H)
2.5 (s, 6H)

Elementaranalyse :

	C	H
Ber.	57,70	11,30
Gef.	58,00	11,40

Beispiel 1b

rac. N,N-Dimethyl-(5-benzyloxy-2,2,-dimethyl-3(R,S)-hydroxy-pentansäure)amid

68,8 g (0,367 mol) 1-Dimethylamino-2-methyl-1-trimethylsilyl-propen der Titelverbindung aus Beispiel 1a , 67 g Benzyloxy-propanal (0,4 mol) und 5.56 g $\gg\text{ZnCl}_2$ werden in 500 ml THF 1 h gerührt. Es werden 13,88 g NH_4F und 300 ml MeOH zugegeben und 18 h bei RT gerührt. Es wird abdestilliert, der Rückstand mit 200 ml Ethylacetat extrahiert, die organische Phase mit 10%iger Citronensäurelösung gewaschen. Nach Chromatographie an Kieselgel mit Ethylacetat/Hexan als Eluens werden 60,8 g Produkt erhalten (60% der Theorie).

Elementaranalyse :

	C	H
Ber.	68,79	9,02
Gef.	68,80	9,00

Beispiel 1c

N,N-Dimethyl-(5-benzyloxy-2,2,-dimethyl-3-oxy-pentansäure)amid

2,47 g Oxalylchlorid werden in 25 ml Methylenchlorid auf - 60°C abgekühlt, 4,4 ml DMSO in 10 ml Methylenchlorid werden zugegeben und 15 min. nachgerührt, 7,26 g

N,N-Dimethyl-(5-benzyloxy-2,2,-dimethyl-3-hydroxy-pentansäureamid) der Titelverbindung aus Beispiel 1b werden in 20 ml Methylenchlorid zugegeben, 30 min. nachgerührt. 8,7 ml Triethylmamin werden zugetropft, es wird noch 30 min. unter Erwärmen bis - 20°C nachgerührt. Es wird mit 25 ml Wasser hydrolysiert und die Phase getrennt. Nach Abdampfen des Lösungsmittels werden 7,18 g Produkt erhalten. Nach Chromatographie werden 3,6 g Produkt (50% d. Th.) erhalten, neben 1,36 g Edukt.

Elementaranalyse :

	C	H
Ber.	69,29	8,36
Gef.	69,40	8,50

Beispiel 1d

N,N-Dimethyl-(5-benzyloxy-2,2,-dimethyl-3(S)-hydroxy-pentansäure)amid

500 mg N,N-Dimethyl-(5-benzyloxy-2,2,-dimethyl-3-oxy-pentansäure)amid der Titelverbindung aus Beispiel 1c werden mit einem Katalysator (hergestellt aus 23,3 mg $\text{RuCl}_2(\text{Ph})_2$ und 62,6 mg S.-BiNAP nach R. Selke, Angew. Chem. 1998, 110, 1927-1930) hydriert (2 d bei 40°C/100 Bar).

Ausbeute : Quantativ

Elementaranalyse :

	C	H
Ber.	68,79	9,02
Gef.	69,00	9,00

Beispiel 1e

N,N-Dimethyl-3(S)-(3,5-dihydroxy-2,2,-dimethyl-pentansäure)amid

13,13 g (47,70 mmol) N,N-Dimethyl-(5-benzyloxy-2,2,-dimethyl-3(S)-hydroxy-pentansäure)amid der Titelverbindung aus Beispiel 1d, gelöst in 110 ml

Tetrahydrofuran gibt man 16 g Pearlman-Katalysator ($\text{Pd}(\text{OH})_2$ auf Kohle, 20%). Nun hydriert man 7,5 Stunden bei 10 bar und Raumtemperatur. Es wird von Katalysator abfiltriert und das Filtrat im Vakuum zur Trockene eingeeengt.

Ausbeute : 8,63 g (97 % d.Th.) eines farblosen zähen Öls.

Elementaranalyse :

	C	H	N
Ber.	57,12	10,12	7,40
Gef.	57,10	10,00	7,39

Beispiel 1f

N,N-Dimethyl-(3(S)-(3,5)-Acetondimethylketal -2,2,-dimethyl-pentansäure)amid

8,89 g (47 mmol) N,N-Dimethyl-(3(S)-3,5- dihydroxy-2,2,-dimethyl-pentansäure)amid der Titelverbindung aus Beispiel 1e werden in 27 ml Acetondimethylketal gelöst und 546 mg Campher-10-Sulfonsäure zugegeben. Man erhitzt 15 Stunden auf 50°C. Man engt im Vakuum zur Trockene ein, nimmt den Rückstand in 200 ml Methylenchlorid auf und wäscht mit gesättigter Natriumhydrogencarbonat-Lösung, anschließend mit gesättigter Natriumchlorid-Lösung. Die organische Phase wird über Natriumsulfat getrocknet und im Vakuum zur Trockene eingeeengt. Das erhaltene Öl kristallisiert beim Stehen.

Ausbeute : 8,30 g , (77 % d.Th.) farbloser kristalliner Feststoff .

Elementaranalyse :

	C	H	N
Ber.	62,85	10,11	6,11
Gef.	62,90	10,00	6,00

Beispiel 1g

N,N-Dimethyl-(5-benzyloxy-2,2,-dimethyl-3(S)-hydroxy-pentansäure)amid

29,8 g (0,11 mol) N-Toluolsulfonyl-D-valin (Lit.: J. Am. Chem. Soc. 1937, 59, 116-118) werden bei 0°C in 100 ml Dichlormethan gelöst. Bei 0°C werden 100 ml BH₃-THF-Lösung (1 molar) über 30 Minuten zugetropft und noch 30 Minuten gerührt. Die Lösung wird auf -78°C gekühlt. Bei -78°C werden 16,42 g Benzyloxy-propanal (0,1 mol) in 100 ml Dichlormethan und 22,4 g (0,12 mol) 1-Dimethylamino-2-methyl-1-trimethylsilyl-propen der Verbindung aus Beispiel 1a, 2 h bei -78°C und weitere 2 h unter Erwärmen auf 0°C gerührt.

Es werden 5 g NH₄F und 100 ml MeOH zugegeben und 18 h bei RT gerührt. Zur Hydrolyse werden 150 ml Wasser zugegeben. Es wird mit 200 ml Ethylacetat extrahiert, die organische Phase mit 10%iger Citronensäurelösung gewaschen. Nach Chromatographie an Kieselgel mit Ethylacetat/Hexan als Eluens werden 24 g Produkt erhalten (85% der Theorie).

Die Enantiomerenreinheit wurde mittels HPLC bestimmt, stat. Phase Chiracel AD 4.6 x 250 mm, UV 208 nm, Eluent Hexan/Isopropanol 99:1, Fluss 1 ml/min, t_R (S) = 75 min (97%), t_R (R) = 79 min (3%).

Elementaranalyse :

	C	H
Ber.	68,79	9,02
Gef.	68,65	9,08

Nach Umsetzung zu 2-(2,2-dimethyl-[1,3]dioxan-4-yl)-2-methyl-butanon-3-on analog zu den Beispielen 1e, 1f und 10 kann die Enantiomerenreinheit der Verbindung 10 nach Kristallisation auf 99% ee gesteigert werden (Kristallisation aus Hexan, Pentan oder einem anderen Kohlenwasserstoff).

Beispiel 2

N,N-Dimethyl-(3(S)- 3,5-Di-tert.-butyldimethylsilyloxy -2,2,-dimethyl-pentansäure)amid

Zu einer Lösung aus 3,96 g (20,95 mmol) N,N-Dimethyl-(3(S)-3,5- dihydroxy-2,2,-dimethyl-pentansäure)amid der Titelverbindung aus Beispiel 1e, in 20 ml Dimethylformamid gelöst, gibt man 7,13g (104,75 mmol) Imidazol und 7,9 g (52,37 mmol) tert-Butyldimethylsilylchlorid und rührt 16 Stunden bei Raumtemperatur. Die Lösung gießt man auf 200 ml Wasser und extrahiert 2 mal mit je 50 ml Cyclohexan . Die organischen Phasen werden vereinigt und im Vakuum zur Trockene eingedampft. Der Rückstand wird über Flash-Chromatographie an Kieselgel (Hexan / MTB-Ether) gereinigt .

Ausbeute : 8,31 g , (95 % d.Th.) eines farblosen zähen Öl.

Elementaranalyse :

	C	H	N
Ber.	60,37	11,34	3,35
Gef.	60,40	11,36	3,29

Beispiel 3

N,N-Dimethyl-(3(S)- 3,5-Cyclohexanon-dimethylketal -2,2,-dimethyl-pentansäure)amid

Zu einer Lösung aus 3,96 g (20,95 mmol) N,N-Dimethyl-(3(S)-3,5- dihydroxy-2,2,-dimethyl-pentansäure)amid der Titelverbindung aus Beispiel 1e in 30,21 g (0,2095 mol) Cyclohexanon-dimethylketal gibt man 10 mg p-Toluolsulfonsäure und rührt 6 Stunden bei 100°C. Die Lösung gießt man auf 200 ml Wasser und extrahiert 2 mal mit je 50 ml Ethylacetat. Die organische Phasen werden vereinigt und im Vakuum zur Trockene eingedampft. Der Rückstand wird über Flash-Chromatographie an Kieselgel (Hexan / MTB-Ether) gereinigt .

Ausbeute : 5,08 g (90 % d.Th.) eines farblosen zähen Öls.

Elementaranalyse :

	C	H	N
Ber.	66,88	10,10	5,20
Gef.	66,90	10,20	5,21

Beispiel 4

N,N-Dimethyl-(3(S)- 3,5-Benzaldehyd-dimethylacetal -2,2,-dimethyl-pentansäure)amid

Zu einer Lösung aus 3,96 g (20,95 mmol) N,N-Dimethyl-(3(S)-3,5- dihydroxy-2,2,-dimethyl-pentansäure)amid der Titelverbindung aus Beispiel 1e, in 20 ml Dimethylformamid gelöst , gibt man 31,9 g (0,2095 mol) Benzaldehyd-dimethylacetal und 50 mg p-Toluolsulfonsäure und rührt 16 Stunden bei 100°C. Die Lösung gießt man auf 200 ml Wasser und extrahiert 2 mal mit je 50 ml Ethylacetat. Die organischen Phasen werden vereinigt und im Vakuum zur Trockene eingedampft. Der Rückstand wird über Flash-Chromatographie an Kieselgel (Hexan / MTB-Ether) gereinigt .

Ausbeute : 5,11 g (88 % d.Th.) eines farblosen zähen Öls.

Elementaranalyse :

	C	H	N
Ber.	69,29	8,36	5,05
Gef.	69,30	8,39	5,00

Beispiel 5a

N,N-Dimethyl-(5-benzyloxy-2,2,-dimethyl-3(R,S)-acetoxo -pentansäure)amid

Zu einer Lösung aus 30,65 g (109,7 mmol) N,N-Dimethyl-(5-benzyloxy-2,2,-dimethyl-3(R,S)-hydroxy-pentansäure)amid der Titelverbindung aus Beispiel 1b, 14,43 g (142,64 mmol) Triethylamin und 200 mg 4-Dimethylaminopyridin (DMAP), gelöst in 128 ml MTB-Ether gibt man bei 0°C 14,56 g (142,64 mmol) Essigsäureanhydrid zu und rührt 5 Stunden bei Raumtemperatur. Man gießt auf 2 l Eiswasser und extrahiert 2 mal mit je 300 ml MTB-Ether. Die vereinigten MTB-Phasen werden einmal mit 300 ml 5%iger Salzsäure und anschließend mit Wasser gewaschen. Man dampft im Vakuum zur Trockene ein.

Ausbeute : 33,50 g (95% d.Th.) , farbloses Öl.

Elementaranalyse :

	C	H	N
Ber.	67,26	8,47	4,36
Gef.	67,30	8,50	4,40

Beispiel 5b

N,N-Dimethyl-(5-benzyloxy-2,2,-dimethyl-3(S)-hydroxy -pentansäure)amid

11,67 g (36,31 mmol) N,N-Dimethyl-(5-benzyloxy-2,2,-dimethyl-3(R,S)-acetoxy -pentansäure)amid der Titelverbindung aus Beispiel 5a werden in eine Pufferlösung, hergestellt aus 0,88 g Kaliumdihydrogenphosphat und 1,82 g Dinatriumhydrogenphosphat in 250 ml Wasser gegeben. Anschließend setzt man 5 g des Enzyms Lipase AYS "Amano" (bezogen von Amano) zu und rührt 42,5 Stunden bei Raumtemperatur. Der pH-Wert wird durch Zugabe von 2,062 g Dinatriumhydrogenphosphat auf pH = 7 gebracht und anschließend 44,5 Stunden weitergerührt. Aufarbeitung: Man extrahiert 5 mal mit 400 ml Ethylacetat. Die organischen Phasen werden vereinigt und im Vakuum zur Trockene eingedampft. Die Reinigung erfolgt durch Chromatographie an Kieselgel (Hexan/Ethylacetat-Gradient) .

Ausbeute : 4,60 g (40% d.Th.) farbloses Öl.

Elementaranalyse :

	C	H	N
Ber.	68,79	9,02	5,01
Gef.	68,80	9,00	5,01

Beispiel 5c

N,N-Dimethyl-(3(S)-3,5-dihydroxy -2,2,-dimethyl-pentansäure)amid

Zu h 13,13 g (47,70 mmol) N,N-Dimethyl-(5-benzyloxy-2,2,-dimethyl-3(S)-hydroxy -pentansäure)amid der Titelverbindung aus Beispiel 5b , gelöst in 110 ml Tetrahydrofuran gibt man 16 g Pearlman-Katalysator ($\text{Pd}(\text{OH})_2$ auf Kohle , 20%). Nun

hydriert man 7,5 Stunden bei 10 bar und Raumtemperatur. Es wird von Katalysator abfiltriert und das Filtrat im Vakuum zur Trockene eingengt .

Ausbeute : 8,72 g (98 % d,Th.) eines farblosen zähen Öls.

Elementaranalyse :

	C	H	N
Ber.	57,12	10,12	7,40
Gef.	57,10	10,10	7,39

Beispiel 5d

N,N-Dimethyl-(3(S)-3,5- Acetondimethylketal -2,2,-dimethyl-pentansäure)amid

6,62 g (35,00 mmol) N,N-Dimethyl-(3(S)-3,5-dihydroxy -2,2,-dimethyl-pentansäure)amid der Titelverbindung aus Beispiel 5c werden in 27 ml Acetondimethylketal gelöst und 546 mg Campher-10-Sulfonsäure zugegeben. Man erhitzt 15 Stunden auf 50°C. Man engt im Vakuum zur Trockene ein, nimmt den Rückstand in 200 ml Methylenchlorid auf und wäscht mit gesättigter Natriumhydrogencarbonat-Lösung, anschließend mit gesättigter Natriumchlorid-Lösung. Die organische Phase wird über Natriumsulfat getrocknet und im Vakuum zur Trockene eingengt. Das erhaltene Öl kristallisiert beim Stehen.

Ausbeute : 5,93 g , (74 % d.Th.) farbloser kristalliner Feststoff .

Elementaranalyse :

	C	H	N
Ber.	62,85	10,11	6,11
Gef.	62,90	10,10	6,10

N-Methyl-N-phenyl-amid-Synthese

Beispiel 6a

1-Methyl-1-phenylamino-2-methyl-1-trimethylsilyl-propen

Zu 0,43 mol Diisopropylamin in 300 ml THF werden unter Inertgas 294 ml (0,45 ml) Butyllithium bei - 35°C zugetropft. Anschließend werden 76,92 g (0,434 mol) N-methyl-N-phenyl-2-methylpropionsäureamid bei 0°C zugetropft und 30 min bei dieser Temperatur gerührt. Anschließend werden 60,3 ml (0,47 mol) Trimethylsilylchlorid bei - 35°C zugegeben und 2 h nachgerührt. Das Lösungsmittel wird am Rotationsverdampfer abdestilliert. Der Rückstand wird im Vakuum bei 65 - 69°C / 30 mbar destilliert.

Ausbeute : 70,36 g (65 % d,Th,) Öl

Elementaranalyse :

	C	H
Ber.	67,42	9,29
Gef.	67,50	9,30

Beispiel 6b

N-methyl-N-phenyl-(5-benzyloxy-2,2,-dimethyl-3-oxo -pentansäure)amid

68,8 g (0,367 mol) 1-methyl-1-phenylamino-2-methyl-1-trimethylsilyl-propen, 81,06 g (0,401 mmol) 3-Benzyloxy-propionsäurechlorid (0,4 mol) und 5.56 g \gg ZnCl₂ werden in

500 ml THF 1 h gerührt. Es werden 13,88 g NH₄F und 300 ml MeOH zugegeben und 18 h bei RT gerührt. Es wird abdestilliert, der Rückstand mit 200 ml Ethylacetat extrahiert, die organische Phase mit 10%iger Citronensäurelösung gewaschen. Nach Chromatographie an Kieselgel mit Ethylacetat/Hexan als Eluens werden 74,74 g Produkt erhalten (60% der Theorie).

Elementaranalyse :

	C	H
Ber.	74,31	7,42
Gef.	74,29	7,40

Beispiel 6c

N-methyl-N-phenyl-(5-benzyloxy-2,2,-dimethyl-3(S)-hydroxy -pentansäure)amid

500 mg N-methyl-N-phenyl-(5-benzyloxy-2,2,-dimethyl-3-oxo -pentansäure)amid der Titelverbindung aus Beispiel 6b werden mit einem Katalysator (hergestellt aus 23,3 mg $\text{RuCl}_2(\text{Ph})_2$ und 62,6 mg S-BiNAP nach R. Selke, Angew. Chem. 1998, 110, 1927-1930) hydriert (2 d bei 40°C/100 Bar).

Ausbeute : Quantativ

Elementaranalyse :

	C	H
Ber.	73,87	7,97
Gef.	74,00	8,00

Beispiel 6d

N-methyl-N-phenyl-(3(S)-3,5-dihydroxy -2,2,-dimethyl -pentansäure)amid

16,29 g (47,70 mmol) N-methyl-N-phenyl-(5-benzyloxy-2,2,-dimethyl-3(S)-hydroxy -pentansäure)amid der Titelverbindung aus Beispiel 6c, gelöst in 110 ml Tetrahydrofuran gibt man 16 g Pearlman-Katalysator ($\text{Pd}(\text{OH})_2$ auf Kohle , 20%). Nun hydriert man 7,5 Stunden bei 10 bar und Raumtemperatur. Es wird von Katalysator abfiltriert und das Filtrat im Vakuum zur Trockene eingeeengt.

Ausbeute : 11,98 g (98 % d,Th,) eines farblosen zähen Öls.

Elementaranalyse :

	C	H	N
Ber.	66,91	8,42	5,57
Gef.	66,90	8,40	5,60

Beispiel 6e

N-Methyl-N-phenyl-(3(S)-(3,5)-Acetondimethylketal -2,2,-dimethyl-pentansäure)amid

11,81 g (47 mmol) N-Methyl-N-phenyl-(3(S)-3,5- dihydroxy-2,2,-dimethyl-pentansäure)amid der Titelverbindung aus Beispiel 6d werden in 27 ml Acetondimethylketal gelöst und 546 mg Campher-10-Sulfonsäure zugegeben. Man

erhitzt 15 Stunden auf 50°C. Man engt im Vakuum zur Trockene ein, nimmt den Rückstand in 200 ml Methylenchlorid auf und wäscht mit gesättigter Natriumhydrogencarbonat-Lösung, anschließend mit gesättigter Natriumchlorid-Lösung. Die organische Phase wird über Natriumsulfat getrocknet und im Vakuum zur Trockene eingengt. Das erhaltene Öl kristallisiert beim Stehen.

Ausbeute : 10,54 g , (77 % d.Th.) farbloser kristalliner Feststoff.

Elementaranalyse :

	C	H	N
Ber.	70,07	8,65	4,81
Gef.	70,00	8,50	4,90

Beispiel 7

N-Methyl-N-phenyl-(3(S)- 3,5- Cyclopentanondimethylketal -2,2,-dimethyl-pentansäure)amid

Zu einer Lösung aus 5,26 g (20,95 mmol) N-Methyl-N-phenyl-(3(S)-3,5- dihydroxy-2,2,-dimethyl-pentansäure)amid der Titelverbindung aus Beispiel 6d in 30,21 g (0,2095 mol) Cyclopentanon-dimethylketal gibt man 10 mg p-Toluolsulfonsäure und rührt 6 Stunden bei 100°C. Die Lösung gießt man auf 200 ml Wasser und extrahiert 2 mal mit je 50 ml Ethylacetat. Die organischen Phasen werden vereinigt und im Vakuum zur Trockene eingedampft. Der Rückstand wird über Flash-Chromatographie an Kieselgel (Hexan / MTB-Ether) gereinigt.

Ausbeute : 5,98 g (90 % d.Th.) eines farblosen zähen Öls.

Elementaranalyse :

	C	H	N
Ber.	71,89	8,57	4,41
Gef.	71,90	8,60	4,50

Beispiel 8

N-Methyl-N-phenyl-(3(S)- 3,5-Dichlordiphenylsilan -2,2,-dimethyl-pentansäure)amid

Zu einer Lösung aus 5,26 g (20,95 mmol) N-Methyl-N-phenyl-(3(S)-3,5-dihydroxy-2,2,-dimethyl-pentansäure)amid der Titelverbindung aus Beispiel 6d, in 20 ml Dimethylformamid gelöst, gibt man 3,14 g (46,09 mmol) Imidazol und 5,83 g (23,05 mmol) Dichlordiphenylsilan und rührt 16 Stunden bei Raumtemperatur. Die Lösung gießt man auf 200 ml Wasser und extrahiert 2 mal mit je 50 ml Methylenchlorid. Die organischen Phasen werden vereinigt und im Vakuum zur Trockene eingedampft. Der Rückstand wird über Flash-Chromatographie an Kieselgel (Hexan / MTB-Ether gereinigt).

Ausbeute : 7,68 g (85 % d.Th.) eines farblosen zähen Öls.

Elementaranalyse :

	C	H	N
Ber.	72,35	6,77	3,25
Gef.	72,37	6,80	3,30

Beispiel 9a: rac. N,N-Dimethyl-(3-hydroxy-3-oxo-pentansäure)amid

13 ml (26 mmol) einer 2 molaren LDA-THF-Lösung werden bei -50°C zu 2.99 g (26 mmol) N,N-Dimethyl-2-Methylpropinonsäureamid gegeben und 30 Minuten bei dieser Temperatur gerührt. Anschließend werden 1.44 g (20 mmol) Propiolacton zugegeben und unter Erwärmen bis auf Raumtemperatur 20 h nachgerührt. Es wird mit gesättigter Ammoniumchloridlösung hydrolysiert, mit Ethylacetat extrahiert. Nach Trocknen bei 1 mbar werden 2.8 g Beispiel 9 a (77 % d. Th.) erhalten.

Elementaranalyse :

	C	H	N
Ber.	57,72	9,15	7,47
Gef.	58,05	8,95	7,75

Beispiel 9 b: N,N-Dimethyl-3(S)-(3,5-dihydroxy-2,2,-dimethyl-pentansäure)amid

1,87 g (10 mmol) rac. N,N-Dimethyl-(3-hydroxy-3-oxo-pentansäure)amid der Titelverbindung aus Beispiel 1c werden mit einem Katalysator (hergestellt aus 75 mg $\text{RuCl}_2(\text{Ph})_2$ und 190 mg S-BINAP nach R. Selke, Angew. Chem. 1998, 110, 1927-1930) hydriert (2 d bei 40°C/100 Bar).

Ausbeute : Quantativ

Elementaranalyse :

	C	H	N
Ber.	57,11	10,1	7,4
Gef.	57,60	10,3	7,7

Beispiel 10

(S)-3-(2,2-Dimethyl-[1,3]dioxan-4-yl)-3-methyl-butan-2-on

Zu 4.08 g (17,79 mmol) der Titelverbindung aus Beispiel 1f N,N-Dimethyl-(3(S)-3,5-Acetondimethylketal -2,2,-dimethyl-pentansäure)amid, gelöst in 5 ml Diethylether werden bei – 20°C 35,6 ml Methyllithium-Lithiumbromid-Komplex (1,5 M in Diethylether) getropft. Anschließend wird 30 min. bei – 20°C gerührt und dann auf Raumtemperatur erwärmt. Man rührt über Nacht bei Raumtemperatur. Man gibt 10 ml gesättigte Ammoniumchlorid-Lösung zu und rührt 6 Stunden bei Raumtemperatur. Die organische Phase wird abgetrennt und 2 mal mit Wasser gewaschen. Die organische Phase wird im Vakuum zur Trockene eingeeengt. Die Reinigung erfolgt durch Chromatographie an Kieselgel (Hexan/Ethylacetat-Gradient).

Ausbeute : 2,77 g (78 % d.Th.) eines Öls.

Elementaranalyse :

	C	H
Ber.	65,97	10,07
Gef.	65,84	10,19

Beispiel 11

(S)-2-(2,2-Dimethyl-[1,3]dioxan-4-yl)-2-methyl-heptan-3-on

Zu 4.08 g (17,79 mmol) der Titelverbindung aus Beispiel 1f, N,N-Dimethyl-(3(**S**)-3,5-Acetondimethylketal -2,2,-dimethyl-pentansäure)amid, gelöst in 5 ml THF werden bei – 65°C 34 ml n-Butyllithium 15%ig (1,6 M in Hexan) zugetropft. Anschließend wird 5 Stunden bei – 65°C gerührt und dann auf Raumtemperatur erwärmt. Man rührt über Nacht bei Raumtemperatur. Man gibt 10 ml gesättigte Ammoniumchlorid-Lösung zu und rührt 6 Stunden bei Raumtemperatur. Die organische Phase wird abgetrennt und 2 mal mit Wasser gewaschen. Die organische Phase wird im Vakuum zur Trockene eingeeengt. Die Reinigung erfolgt durch Chromatographie an Kieselgel (Hexan/Ethylacetat-Gradient).

Ausbeute : 4,13g (96% d.Th.) eines Öls

Elementaranalyse :

	C	H
Ber.	69,38	10,81
Gef.	69,27	10,96

Beispiel 12

(4S)-4-(2-Methyl-3-oxo-hept-6-ene-2-yl)-2,2-dimethyl-[1,3] dioxane

Zu 4.08 g (17,79 mmol) der Titelverbindung aus Beispiel 1f, N,N-Dimethyl-(3(**S**)-3,5-Acetondimethylketal -2,2,-dimethyl-pentansäure)amid, gelöst in 5 ml Diethylether werden bei – 90°C 50 ml 3-Butenyllithium Lsg. (hergestellt aus 4-Bromo-1-butene und Lithium wire oder tert-Butyllithium, nach J.Org.Chem, vol 56 No. 21, pp. 6094-6103 (1991) oder J.Chem.Soc..Perkin Trans. I pp. 2937, (1988)) zugetropft. Anschließend wird 17 Stunden bei – 90°C gerührt und dann auf Raumtemperatur erwärmt. Man rührt über Nacht bei Raumtemperatur 17 Stunden. Man gibt 10 ml gesättigte Ammoniumchlorid-Lösung zu und rührt 6 Stunden bei Raumtemperatur.

Die organische Phase wird abgetrennt und 2 mal mit Wasser gewaschen. Die organische Phase wird im Vakuum zur Trockene eingengt. Die Reinigung erfolgt durch Chromatographie an Kieselgel (Hexan/Ethylacetat-Gradient) .

Ausbeute : 2,74g (70 % d,Th,) eines farbloses Öls

Elementaranalyse :

	C	H
Ber.	69,96	10,06
Gef.	69,90	10,05

Beispiel 13: N,N-Dimethyl-2,2-dimethyl-pentan-1,5-di-carbonsäure-1-amid-5-ethylester

Zu 1 g 1-Dimethylamino-2-methyl-1-trimethylsilyl-propen (5.35 mmol) werden in 3 ml THF bei 0°C 0.81 g (5.35 mmol) Malonsäuremonoethylesterchlorid gegeben, 72 mg wasserfreies ZnCl₂ werden als Katalysator nachgegeben und 2 h bei 0°C gerührt. Es wird auf 10 ml Wasser gegeben, 2 x mit je 10 ml Ethylacetat chromatographiert und an Kieselgel chromatographiert. Ausbeute 0.958 g (77 % d. Th.).

MS-Cl/NH₃ (70 eV), M/Z = 230 [M-H]⁺

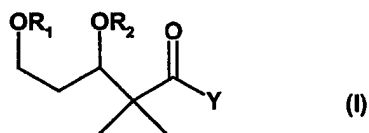
¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃, 25°C, TMS) δ = 01,4 (s, 6H), 2.9 (m, 6 H), 3.48 (s, 2H), 4.25 (m, 4H)

Abkürzungen der verwendeten Ether-Schutzgruppen:

TES	=	Triethylsilyl
TMS	=	Trimethylsilyl
TIP	=	Triisopropyl
TBDPS	=	tert-Butyl-dimethylsilyl
MEM	=	Methylethoxymethyl
MOM	=	Methyloxymethyl
THP	=	Tetrahydropyranyl-(ether)

Patentansprüche

1. Verbindungen der allgemeinen Formel I

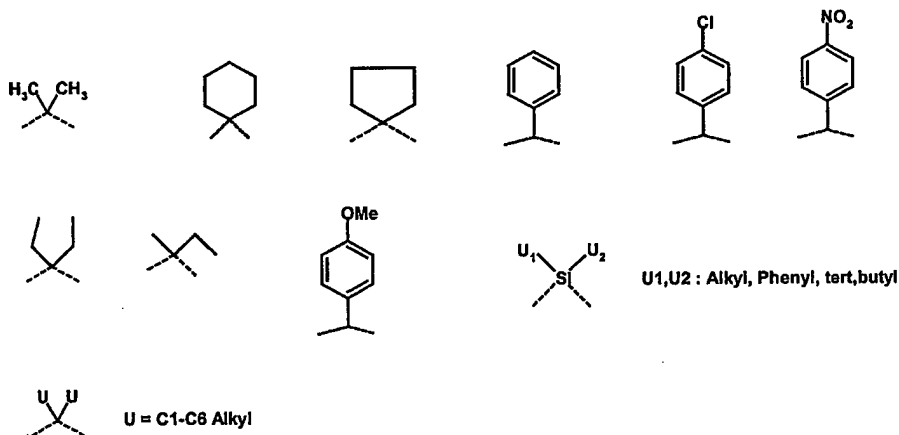


worin

R1, R2

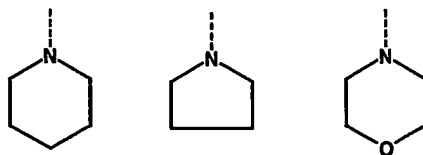
gleich oder verschieden sein können und unabhängig voneinander für eine Alkoholschutzgruppe, beispielsweise Benzyl, 4-Methoxybenzyl, 3,4-Dimethoxybenzyl, THP, TBDMS, TMS, TES, TIP, TBDPS, MEM, MOM, Allyl, Trityl,

oder im Falle wenn R1 und R2 verbrückt sind für eine Ketalschutzgruppe wie z.B.



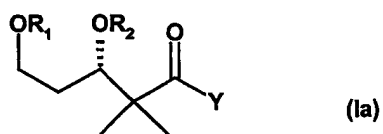
Y für eine Gruppe -NA1A2,

wobei A1 und A2 unabhängig voneinander für die Reste C1-C6-Alkyl, wie Methyl, Ethyl, Propyl, oder Aryl oder Aralkyl stehen, wie Phenyl, Benzyl oder -OH, -OMe, -O-Benzyl oder für einen Rest



stehen.

2. Verbindungen der allgemeinen Formel Ia

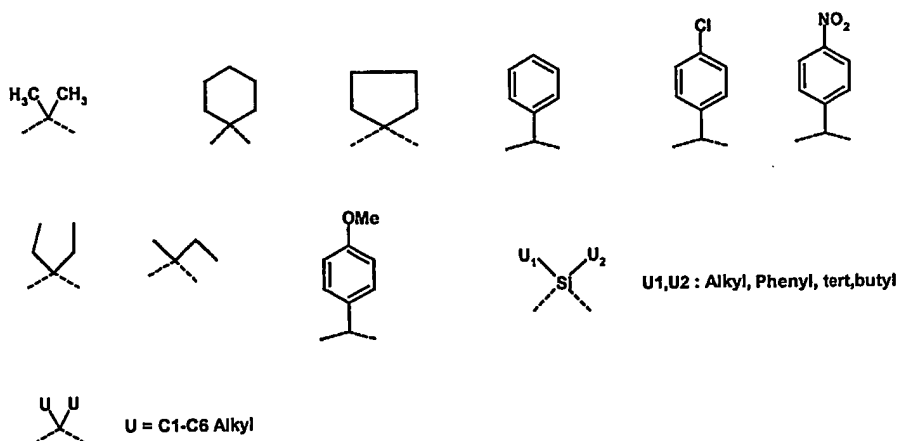


worin

R1, R2

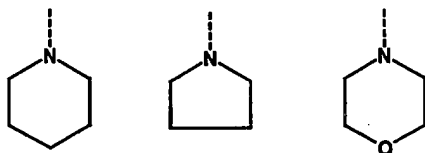
gleich oder verschieden sein können und unabhängig voneinander für eine Alkoholschutzgruppe wie z.B. Benzyl, 4-Methoxybenzyl, 3,4-Dimethoxybenzyl, THP, TBDMS, TMS, TES, TIP, TBDPS, MEM, MOM, Allyl, Trityl,

oder im Falle wenn R1 und R2 verbrückt sind für eine Ketalschutzgruppe wie z.B.



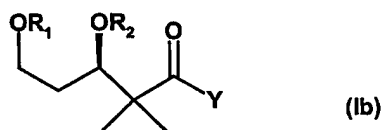
Y für eine Gruppe -NA1A2,

wobei A1 und A2 unabhängig voneinander für die Reste C1-C6-Alkyl, wie Methyl, Ethyl, Propyl, oder Aryl oder Aralkyl stehen, wie Phenyl, Benzyl oder -OH, -OMe, -O-Benzyl oder für einen Rest



stehen.

3. Verbindungen der allgemeinen Formel Ib

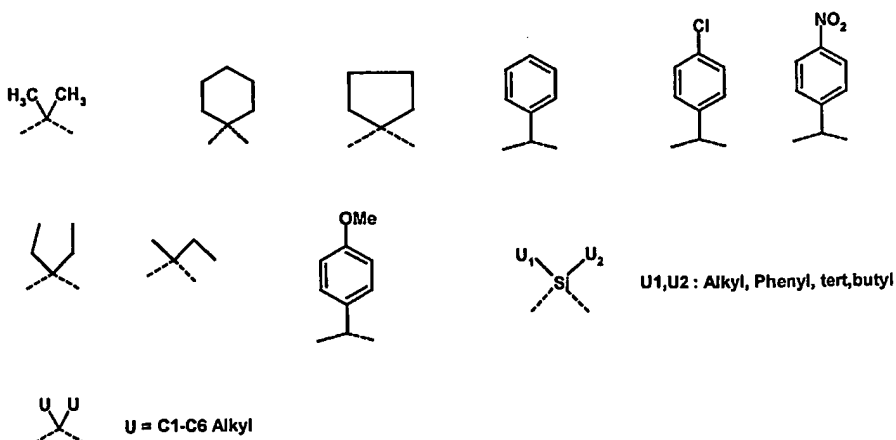


worin

R1, R2

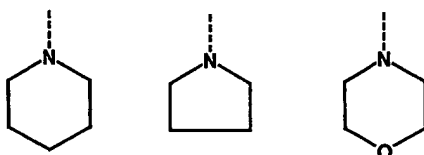
gleich oder verschieden sein können und unabhängig voneinander für eine Alkoholschutzgruppe wie z.B. Benzyl, 4-Methoxybenzyl, 3,4-Dimethoxybenzyl, THP, TBDMS, TMS, TES, TIP, TBDPS, MEM, MOM, Allyl, Trityl,

oder im Falle wenn R1 und R2 verbrückt sind für eine Ketalschutzgruppe wie z.B.



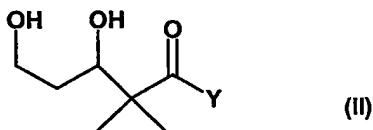
Y für eine Gruppe -NA1A2,

wobei A1 und A2 unabhängig voneinander für die Reste C1-C6-Alkyl, wie Methyl, Ethyl, Propyl, oder Aryl oder Aralkyl stehen, wie Phenyl, Benzyl oder -OH, -OMe, -O-Benzyl oder für einen Rest



stehen.

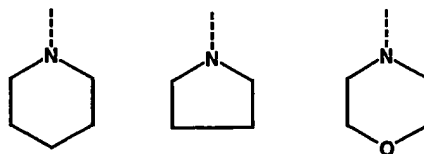
4. Verbindungen der allgemeinen Formel II



worin

Y für eine Gruppe -NA1A2,

wobei A1 und A2 unabhängig voneinander für die Reste C1-C6-Alkyl, wie Methyl, Ethyl, Propyl, oder Aryl oder Aralkyl stehen, wie Phenyl, Benzyl oder -OH, -OMe, -O-Benzyl oder für einen Rest

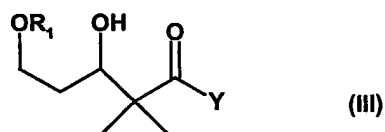


stehen.

5. Verbindungen der allgemeinen Formel II gemäß Anspruch 4, dadurch gekennzeichnet, dass die Konfiguration am C-Atom des sekundären Alkohol S ist.

6. Verbindungen der allgemeinen Formel II gemäß Anspruch 4, dadurch gekennzeichnet, dass die Konfiguration am C-Atom des sekundären Alkohol R ist.

7. Verbindungen der allgemeinen Formel III



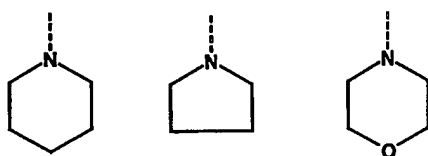
worin

R1 für eine Alkoholschutzgruppe beispielsweise Benzyl, 4-Methoxybenzyl, 3,4-Dimethoxybenzyl, THP, TBDMS, TMS, TES, TIP, TBDPS, MEM, MOM, Allyl, Trityl,

Y für eine Gruppe -NA1A2,

wobei A1 und A2 unabhängig voneinander für die Reste C1-C6-Alkyl,

wie Methyl, Ethyl, Propyl, oder Aryl oder Aralkyl stehen, wie Phenyl, Benzyl oder -OH, -OMe, -O-Benzyl oder für einen Rest

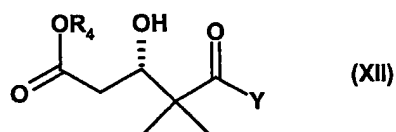


stehen.

8. Verbindungen der allgemeinen Formel III gemäß Anspruch 7, dadurch gekennzeichnet, dass die Konfiguration am C-Atom des sekundären Alkohol S ist.

9. Verbindungen der allgemeinen Formel III gemäß Anspruch 7, dadurch gekennzeichnet, dass die Konfiguration am C-Atom des sekundären Alkohol R ist.

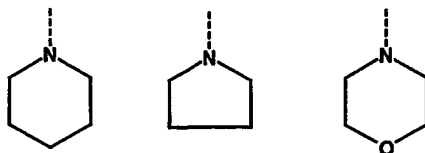
10. Verbindungen der allgemeinen Formel XII



worin

Y für eine Gruppe -NA1A2,

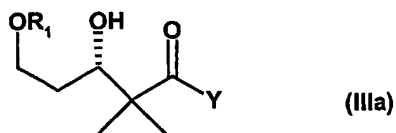
wobei A1 und A2 unabhängig voneinander für die Reste C1-C6-Alkyl, wie Methyl, Ethyl, Propyl, oder Aryl oder Aralkyl stehen, wie Phenyl, Benzyl oder -OH, -OMe, -O-Benzyl oder für einen Rest



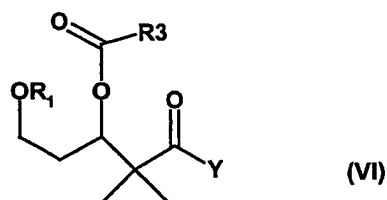
und

R4 für eine C1-C6 Alkyl, Methyl, Ethyl, tert. Butyl, Phenyl oder Benzylgruppe stehen.

11. Verbindungen der allgemeinen Formel XII gemäß Anspruch 10, dadurch gekennzeichnet, dass die Konfiguration am C-Atom des sekundären Alkohol R ist.
12. Verwendung der Verbindungen der allgemeinen Formeln, I, Ia, Ib, II, III, XII gemäß Anspruch 1 bis 11 zur Herstellung von natürlichen und synthetischen Epothilonen oder Derivaten.
13. Verfahren zur Herstellung von Verbindungen gemäß Anspruch 1 bis 3, dadurch gekennzeichnet, dass man ausgehend von Verbindungen gemäß Anspruch 4 bis 6 die freien Alkoholgruppen mit den Schutzgruppen R1 und R2 schützt.
14. Verfahren gemäß Anspruch 13, dadurch gekennzeichnet, dass die Schutzgruppen R1 und R1 das Acetonketal und die TBDMS-gruppe darstellen.
15. Verfahren zur Herstellung optisch aktiver Verbindungen der allgemeinen Formel IIIa



dadurch gekennzeichnet, dass man einen racemischen Ester der allgemeinen Formel VI



worin

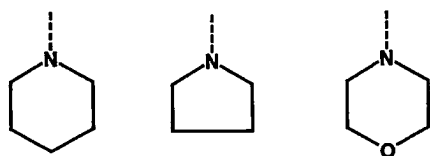
R1 für eine Alkoholschutzgruppe wie z.B. Benzyl, 4-Methoxybenzyl, 3,4-Dimethoxybenzyl, THP, TBDMS, TMS, TES, TIP, TBDPS, MEM, MOM, Allyl, Trityl,

Y für eine Gruppe -NA1A2,

wobei A1 und A2 unabhängig voneinander für die Reste C1-C6-Alkyl,

wie Methyl, Ethyl, Propyl, oder Aryl oder Aralkyl stehen, wie Phenyl, Benzyl oder -OH,

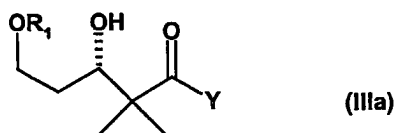
-OMe, -O-Benzyl oder für einen Rest



R3 für ein C1-C6 Alkylgruppe oder ein Allyl-, -Phenyl-, oder Benzylgruppe stehen, mittels enzymatischer Reaktion enantioselektiv verseift.

16. Verfahren gemäß Anspruch 15, dadurch gekennzeichnet, dass das zur Verseifung verwendete Enzym Lipase Amano AYS ist.

17. Verfahren zur Herstellung optisch aktiver Verbindungen der allgemeinen Formel IIIa



worin

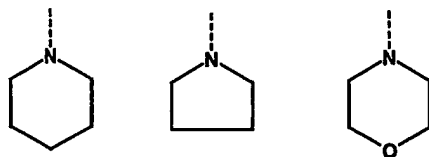
R1 für eine Alkoholschutzgruppe wie z.B. Benzyl, 4-Methoxybenzyl, 3,4-Dimethoxybenzyl, THP, TBDMS, TMS, TES, TIP, TBDPS, MEM, MOM, Allyl, Trityl,

Y für eine Gruppe -NA1A2,

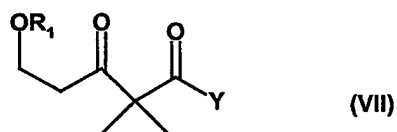
wobei A1 und A2 unabhängig voneinander für die Reste C1-C6-Alkyl,

wie Methyl, Ethyl, Propyl, oder Aryl oder Aralkyl stehen, wie Phenyl, Benzyl oder -OH,

-OMe, -O-Benzyl oder für einen Rest



dadurch gekennzeichnet, dass man ausgehend von Verbindungen der allgemeinen Formel VII, wobei die Reste R₁ und Y die vorstehende Bedeutung haben,

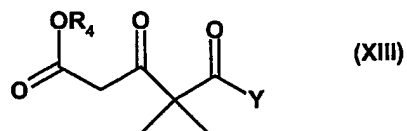


eine chirale Reduktion der Ketogruppe vornimmt.

18. Verfahren gemäß Anspruch 17, dadurch gekennzeichnet, dass die chirale Reduktion der Ketogruppe durch katalytische Hydrierung mit einem Noyori-Typ-Katalysator vorgenommen wird.

19. Verfahren gemäß Anspruch 17, dadurch gekennzeichnet, dass die chirale Reduktion der Ketogruppe durch enzymatische Reaktion vorgenommen wird.

20. Verfahren zur Herstellung von Verbindungen der allgemeinen Formel XIII



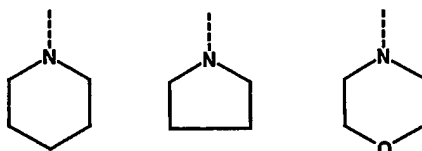
worin

Y für eine Gruppe -NA1A2,

wobei A1 und A2 unabhängig voneinander für die Reste C1-C6-Alkyl,

wie Methyl, Ethyl, Propyl, oder Aryl oder Aralkyl stehen, wie Phenyl, Benzyl oder -OH,

-OMe, -O-Benzyl oder für einen Rest

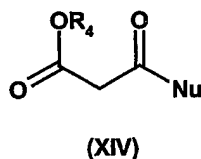


und

R4 für eine C1-C6 Alkyl, Methyl, Ethyl, tert. Butyl, Phenyl oder Benzylgruppe

stehen,

dadurch gekennzeichnet, dass man Verbindungen der allgemeinen Formel XIV



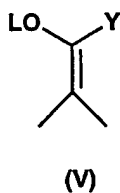
worin

R4 für eine C1-C6 Alkyl, Methyl, Ethyl, tert. Butyl, Phenyl oder Benzylgruppe

Nu für eine Fluchtgruppe wie Cl, Br, Imidazol, -OPh, -O-C6H4NO2, -O-C1-C4 Alkyl

steht

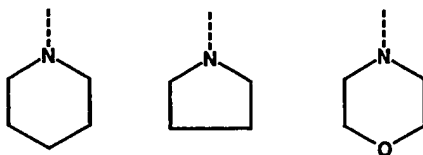
mit Verbindungen der allgemeinen Formel V



worin

Y für eine Gruppe -NA1A2,

wobei A1 und A2 unabhängig voneinander für die Reste C1-C6-Alkyl,
wie Methyl, Ethyl, Propyl, oder Aryl oder Aralkyl stehen, wie Phenyl, Benzyl oder -OH,
-OMe, -O-Benzyl oder für einen Rest

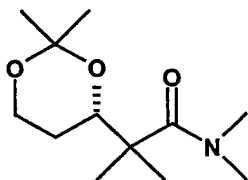


und

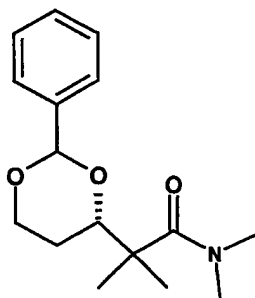
L für eine Silylschutzgruppe
steht

umsetzt.

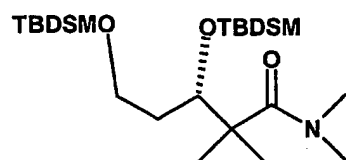
21. N,N-Dimethyl-(3(S)-(3,5)-Acetondimethylketal-2,2,-dimethyl-pentansäure)amid



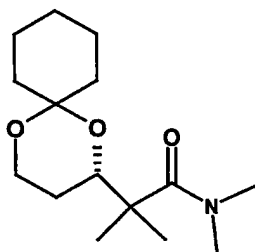
22. N,N-Dimethyl-(3(S)-3,5-Benzaldehyd-dimethylacetal-2,2-dimethyl-pentansäure)amid



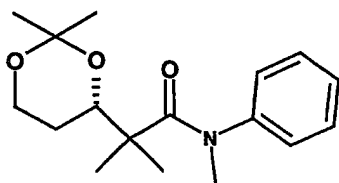
23. N,N-Dimethyl-(3(S)-3,5-Di-tert.-butyldimethylsilyloxy-2,2,-dimethyl-pentansäure)amid



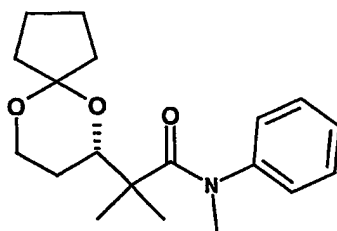
24. N,N-Dimethyl-(3(S)-3,5-Cyclohexanon-dimethylketal-2,2,-dimethyl-pentansäure)amid



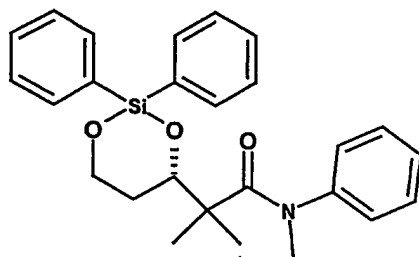
25. N-Methyl-N-phenyl-(3(S)-(3,5)-Acetondimethylketal-2,2,-dimethyl-pentansäure)amid



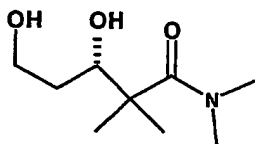
26. N-Methyl-N-phenyl-(3(S)-3,5-cyclopentanondimethylketal-2,2-dimethyl-pentansäure)amid



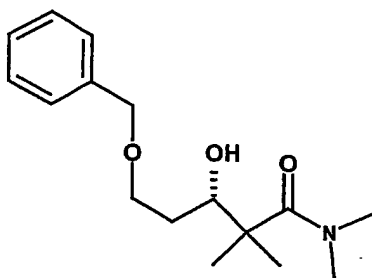
27. N-Methyl-N-phenyl-(3(S)-3,5-diphenylsilanoxy-2,2,-dimethyl-pentansäure)amid



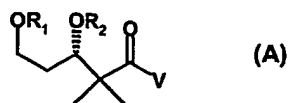
28. N,N-Dimethyl-(3(S)-(3,5-dihydroxy-2,2,-dimethyl-pentansäure)amid



29. N,N-Dimethyl-(5-benzyloxy-2,2-dimethyl-3(S)-hydroxy-pentansäure)amid



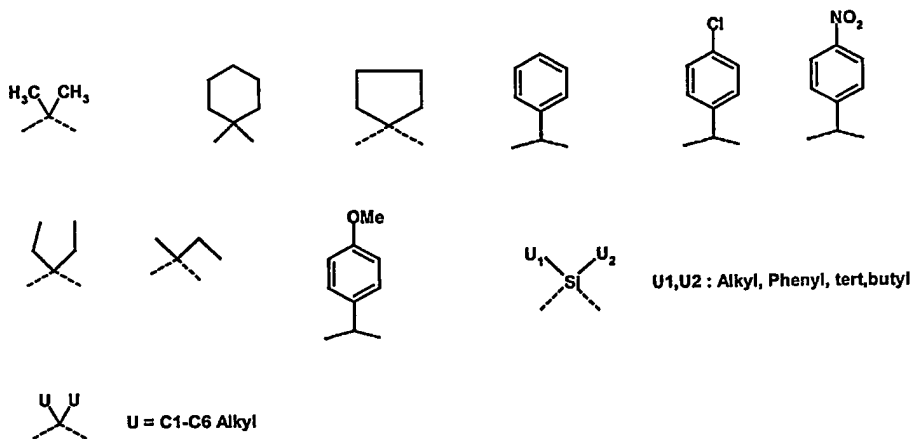
30. Verfahren zur Herstellung von Ketonen der allgemeinen Formel A



worin R₁,R₂

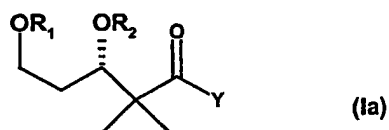
gleich oder verschieden sein können und unabhängig voneinander für eine Alkoholschutzgruppe wie z.B. Benzyl, 4-Methoxybenzyl, 3,4-Dimethoxybenzyl, THP, TBDMS, TMS, TES, TIP, TBDPS, MEM, MOM, Allyl, Trityl,

oder im Falle wenn R1 und R2 verbrückt sind für eine Ketalschutzgruppe wie z.B.



V für eine C1-C5 Alkyl oder Alkenyl-Rest steht

dadurch gekennzeichnet, dass man Verbindungen der allgemeinen Formel Ia



m Verbindungen der allgemeinen Formel B

M - V (B)

worin M für Li oder MgCl, MgBr, oder MgJ steht
umsetzt
und anschließend unter wässriger Hydrolyse aufarbeitet.

31. Verfahren gemäß Anspruch 30, dadurch gekennzeichnet, dass Verbindungen der allgemeinen Formel B M-V bevorzugt für MeLi, EtLi, Propyl-Li, BuLi, CH₂=CH-CH₂CH₂-Li stehen.
32. Verwendung der Verbindungen der allgemeinen Formel I nach Anspruch 1 oder der allgemeinen Formel Ia nach Anspruch 2 oder der allgemeinen Formel Ib nach Anspruch 3 oder der allgemeinen Formel II nach Anspruch 4 oder der allgemeinen Formel III nach Anspruch 7 oder der allgemeinen Formel XII nach Anspruch 10 zur Herstellung von Epothilonen oder Epothilonderivaten.

**This Page is Inserted by IFW Indexing and Scanning
Operations and is not part of the Official Record**

BEST AVAILABLE IMAGES

Defective images within this document are accurate representations of the original documents submitted by the applicant.

Defects in the images include but are not limited to the items checked:

- ☒ **BLACK BORDERS**
- ☐ **IMAGE CUT OFF AT TOP, BOTTOM OR SIDES**
- ☐ **FADED TEXT OR DRAWING**
- ☐ **BLURRED OR ILLEGIBLE TEXT OR DRAWING**
- ☐ **SKEWED/SLANTED IMAGES**
- ☐ **COLOR OR BLACK AND WHITE PHOTOGRAPHS**
- ☐ **GRAY SCALE DOCUMENTS**
- ☐ **LINES OR MARKS ON ORIGINAL DOCUMENT**
- ☐ **REFERENCE(S) OR EXHIBIT(S) SUBMITTED ARE POOR QUALITY**
- ☐ **OTHER:** _____

IMAGES ARE BEST AVAILABLE COPY.

As rescanning these documents will not correct the image problems checked, please do not report these problems to the IFW Image Problem Mailbox.